

Diyabetik Maküler Ödem Tedavisinde İntravitreal Aflibercept ve Ranibizumab Enjeksiyonunun Kornea Endoteline ve Ön Kamaraya Etkisi

The Effect of Intravitreal Injection of Aflibercept and Ranibizumab on Cornea Endothelium and Anterior Chamber in Patients with Diabetic Macular Edema

^{ID} Veyssel CANKURTARAN^a, ^{ID} Serdar ÖZATEŞ^b

^aHatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları ABD, Hatay, TÜRKİYE

^bKars Harakani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kars, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: İntravitreal ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonu yapılan gözlerdeki kornea endotel sayısı ve morfolojisinin ve ön kamara anatomisinin incelenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif ve kesitsel çalışmaya, diyabetik maküler ödem nedeni ile tedavi edilen 51 hastanın 102 gözü dâhil edildi. Hastaların tek gözüne 1 ay ara ile üç doz intravitreal ranibizumab ya da aflibercept enjeksiyonu uygulandı. Ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar ranibizumab grubuna (n=26), aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalar aflibercept grubuna (n=25) dâhil edildi. Her iki grupta da hastaların tedavi edilmeyen gözleri kontrol grubu olarak alındı. Hastaların endotel hücre sayısı (EHS), hücre alanı değişim katsayısı (CV), altıgen şekilli hücre (HKZ) yüzdesi, merkezi kornea kalınlığı (MKK), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH), iridokorneal açısı (İKA) ve horizontal ön kamara çapı (HÖKÇ) değerlendirmeleri yapıldı. **Bulgular:** Aflibercept ve ranibizumab grubunda hem tedavi edilen gözlerde hem de kontrol gözlerinde tedavi öncesi ve sonrasında ortalama korneal endotel hücre sayısı, CV ve HKZ yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki gruptaki ortalama MKK değeri hem tedavi edilen gözlerde hem de kontrol gözlerinde tedavi öncesinde tedavi sonrasında göre anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,05). Her iki grupta, tedavi edilen ve kontrol gözlerinde ortalama ÖKD, ÖKH, İKA ve HÖKÇ değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark izlenmedi. **Sonuç:** Çalışmamız, intravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonunun kornea endotelinde ve ön kamara yapısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını göstermiştir.

ABSTRACT Objective: To assess the effect of intravitreal injection of aflibercept and ranibizumab on cornea endothelium and anterior chamber structure in patients with diabetic macular edema. **Material and Methods:** One hundred and two eyes of the 51 patients with diabetic macular edema were included in this prospective and cross-sectional clinical study. Intravitreal aflibercept or ranibizumab injection was administered for three times with one-month intervals to only one eye of the patients. Patients formed ranibizumab group (n=26) and aflibercept group (n=25) according to administered drug. Contralateral eyes, which were not treated, in both groups formed the control group. Main outcomes were endothelial cell density (ECD), coefficient of variation of cell area (CV), percentage of hexagonal cells (HEX), central corneal thickness (CCT), anterior chamber depth (ACD), anterior chamber volume (ACV), iridocorneal angle (ICA), horizontal anterior chamber diameter (HACD). **Results:** Mean ECD, CV and HEX before and after treatment were similar in treated and untreated eyes in aflibercept and ranibizumab groups. Mean CCT value before treatment were higher in both treated and untreated eyes than mean CCT value after treatment in both groups (p<0.05). Mean ACD, ACV, ICA and HACD were similar before and after treatment in treated and untreated eyes in both groups. **Conclusion:** Present study showed that intravitreal injection of aflibercept and ranibizumab did not affect corneal endothelium and anterior chamber morphology.

Anahtar Kelimeler: Aflibercept; ranibizumab; maküler ödem; kornea; endotel

Keywords: Aflibercept; ranibizumab; macular edema; cornea; endothelium

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF), dokulardaki anjiyogenezi düzenlemektedir ve diyabetik retinopati gibi göz hastalıklarının patogene-

zinde temel bir rol oynamaktadır.^{1,2} VEBF neovaskülarizasyonu ve endotelial geçirgenliği artırıcı etkileri nedeni ile göz hastalıklarının tedavisinde en çok

Correspondence: Serdar ÖZATEŞ

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kars, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: serdarozates@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 16 Jan 2019

Received in revised form: 15 Feb 2019

Accepted: 19 Feb 2019

Available online: 05 Mar 2019

2146-9008 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



hedef alınan moleküllerden biri olmuştur. VEBF'nin dokular üzerindeki etkisi VEBF reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Anti-VEBF ajanları hedef doku dışında bulunan reseptörler nedeni ile istenmeyen etkilere de sebep olabilmektedir.³

Anti-VEBF ilaçların kullanım endikasyonları hızla artmakta, göz içi kullanımı giderek sıklaşmakta ve yaygınlık kazanmaktadır. Her geçen gün anti-VEBF sınıfına farklı etki mekanizmalarına ve farmakodinamik ve farmakokinetik etkilere sahip olan yeni moleküller eklenmektedir. Fakat tanıtılan yeni moleküllerin hedeflenen amacı dışında, diğer göz dokularındaki fizyolojik süreçlere nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Literatürde bildirilen çalışmalarda, kornea endoteli üzerinde VEBF reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir.^{4,5} Anti-VEBF ilaçlar, VEBF'nin kornea ve kornea endoteli fizyolojisi üzerindeki etkisini bozarak patolojik bulguların oluşumuna yol açabilmektedir.

Bu çalışmada, intravitreal ranibizumab ve aflibercept enjeksiyonu yapılan gözlerdeki kornea endotel sayısının, morfolojisinin ve ön kamara anatomisinin incelenmesi ve elde edilen verilerin intravitreal enjeksiyon yapılmayan kontrol gözlerin verileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif ve kesitsel çalışmaya, Nisan-Kasım 2018 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesinde diyabetik maküler ödem nedeni ile tedavi edilen hastalar dâhil edildi. Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 4.5.2018 tarih ve 2018/84 nolu onay kararı sonrasında Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya dâhil edilen her hastadan aydınlatılmış yazılı onam alındı. Çalışmaya, uygunluk kriterlerini karşılayan 51 hastanın 102 gözü dâhil edildi. Çalışmaya; sadece "Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study" diyabetik retinopati sınıflandırmasına göre nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan, klinik anlamlı maküler ödemi olan ve daha önce diyabetik retinopati nedeni ile hiç tedavi görmemiş ve sadece tek göze anti-VEBF enjeksiyonu uygulanacak hastalar alındı.⁶ Göz cerrahisi ve travma öyküsü, glaukom, üveit, psödoeksfoliasyon sendromu, korneal ektazi, korneal distrofi, korneal opasite, kuru göz, uzun süreli topikal ilaç kullanım öyküsü, 3 dioptri ve üzeri

hipermetrop ve miyop, 1 dioptri üzeri astigmatizma, endotel problemi (Fuchs endotel distrofisi, 1.500 adet/mm²'ün altında endotel sayısı) ve diyabet dışı sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların Tip 2 diyabet tanısı endokrinoloji ana bilim dalı tarafından doğrulandı ve gerekli kan şekeri düzenleyici tedavi protokolleri uygulandı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tek gözüne 1 ay ara ile üç doz 0,5 mg/0,1 mL dozunda ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc., San Francisco, ABD) ya da 2 mg/0,05 mL dozunda aflibercept (Eylea, Regeneron, New York, USA ve Bayer Health Care, Berlin, Almanya) uygulandı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların hangi tedavi şeklini alacağı basit randomizasyon ile belirlendi. Hastalar uygulanan intravitreal tedavi şekline göre iki gruba ayrıldı. İntravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılan hastalar ranibizumab grubuna, intravitreal aflibercept enjeksiyonu yapılan hastalar aflibercept grubuna dâhil edildi. Her iki grupta da hastaların tedavi edilmeyen gözleri kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara tam oftalmolojik muayene yapıldı. Görme keskinliği Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi Çalışma Grubu [Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)] görme eşeli ile saptandı. Göz içi basıncı ölçümleri nonkontakt tonometri ile yapıldı. Ön segment biyomikroskopik muayene ve pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapıldı. Diyabetik retinopati sınıflandırması tek doktor tarafından fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografi yardımıyla ETDRS'ye uygun olarak yapıldı. Speküler mikroskopi ile (SP-3000P, Topcon, Japonya) endotel hücre sayısı, hücre alanı değişim katsayısı [coefficient of variation (CV)] ve altıgen şekilli hücre [percentage of hexagonal cells (HKZ)] yüzdesi (pleomorfizm) saptandı. Her bir ölçüm en az 100 hücrenin olduğu görüntüler üzerinden hesaplandı. CV, hücre alanı standart sapmasının ortalama hücre alanına bölünmesi ile hesaplandı (polimegatizm). Ön segment Scheimpflug görüntüleme (Sirius Topographer Phoenix v2,1 software, Costruzione Strumenti Oftalmici, Firenze, İtalya) ile merkezi kornea kalınlığı (MKK), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH), iridokorneal açı (İKA) ve horizontal ön kamara çapı (HÖKÇ) saptandı. Tüm muayene ve ölçümler intravitreal enjeksiyonlardan önce ve üçüncü, intravitreal enjeksiyondan 1 ay sonra yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS Statistics (Versiyon 22,0, IBM, Armonk, NY, ABD) programı ile yapıldı. Verilerin dağılım şekli Shapiro-Wilks W testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile bağımsız değişkenlerin veriler üzerindeki etkisi bağımsız örneklem t-testi ile bağımlı değişkenlerin veriler üzerindeki etkisi bağımlı örneklem t-testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 51 hastanın 102 gözü dâhil edildi. Hastaların 26'sı ranibizumab grubunda, 25'i aflibercept grubunda yer almakta idi. Hastaların demografik verileri ve grupların karşılaştırılması ile oluşan p değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Gruplar arasında anlamlı yaş ve cinsiyet farkı izlenmedi. İntravitreal enjeksiyon öncesi ranibizumab ve aflibercept grubundaki hastaların ortalama HbA1C değerleri sırasıyla $9,96 \pm 2,01$ ve $9,79 \pm 1,83$ iken, tedavi sonrası ortalama hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri sırasıyla $8,87 \pm 0,96$ ve $8,72 \pm 0,91$ bulundu. Hem ranibizumab hem de aflibercept grubundaki hastaların tedavi öncesi ortalama HbA1c değeri, tedavi sonundaki ortalama HbA1c değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,01$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama HbA1c değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,76$, $p=0,58$).

Ranibizumab ve aflibercept grubundaki hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası MKK, korneal endotel sayısı, CV ve HKZ yüzdesi ve verilerin karşılaştırılması ile oluşan p değerleri Tablo 2'de gö-

rülmektedir. Her iki grupta hem tedavi edilen gözlerde hem de kontrol gözlerde tedavi öncesi ve sonrasında ortalama korneal endotel sayısı, CV ve HKZ yüzdesi anlamlı farklılık göstermedi. Her iki gruptaki ortalama MKK değeri hem tedavi edilen gözlerde hem de kontrol gözlerde tedavi öncesinde sonrasına göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0,05$).

Ranibizumab ve aflibercept grubundaki hastaların intravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası ÖKD, ÖKH, İKA ve HÖKÇ değerleri ve elde edilen verilerin karşılaştırılması ile oluşan p değerleri Tablo 3'de görülmektedir. Her iki grupta, tedavi edilen gözlerde ve kontrol gözlerde ortalama ÖKD, ÖKH, İKA ve HÖKÇ değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark izlenmedi.

TARTIŞMA

Kornea endoteli VEBF reseptörleri bulunan bir dokudur ve intravitreal olarak uygulanan anti-VEBF ajanları ile aköz sıvısı vasıtasıyla direkt etkileşime girmektedir.⁷ Teorik olarak anti-VEBF ajanlarının kornea ve kornea endoteli fizyolojisini etkilemesi olasıdır. Fakat, literatürde bildirilen çalışmalarda, intravitreal ranibizumab, bevacizumab ve pegaptanib uygulamalarının endotel üzerine toksik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.^{8,9} Mevcut literatürde, diyabetli hastalarda maküler ödem tedavisi için uygulanan intravitreal aflibercept enjeksiyonunun kornea endoteline ve ön kamara etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda aflibercept uygulanan gözler, kontrol gözler ile karşılaştırıldığında, 3 aylık ardışık aflibercept uygulamasının kornea endotel sayısı, CV

TABLO 1: Hastaların demografik verileri ve verilerin gruplar arası karşılaştırılması.

	Ranibizumab grubu (n=26)	Aflibercept grubu (n=25)	p
Yaş (yıl) (En az-en çok)	$59,2 \pm 8,1$ (38-77)	$57,1 \pm 7,5$ (40-68)	0,33**
Cinsiyet (n) (Erkek/kadın)	12/14	11/14	0,88*
Sigara kullanımı (n) (Var/Yok)	10/16	10/15	0,91*
Diyabet süresi (yıl) (En az-en çok)	$14,2 \pm 4,6$ (7-25)	$15,2 \pm 4,78$ (8-25)	0,45**

* Ki-kare testi

** Student t-testi.

TABLO 2: İntravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası elde edilen korneal veriler ve verilerin karşılaştırılması.

		Tedavi edilen göz			Kontrol göz		
		Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p değeri	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p
Ranibizumab grubu (n=26)	MKK (mikron)	543±39 (453-614)	532±45 (454-531)	0,016*	542±41 (441-615)	531±46 (445-633)	0,02*
	EHS (n)	2570±290 (1923-3024)	2532±267 (1925-2929)	0,29	2542±310 (1729-3109)	2527±307 (1609-2527)	0,62
	CV	36,7±7,0 (21,6-56,4)	35,8±5,84 (26,6-46,4)	0,46	36,7±4,9 (28,8-45,6)	36,2±5,2 (26,8-45,9)	0,51
	HKZ (%)	55,7±11,5 (39-93)	54,7±8,8 (26-69)	0,67	50,6±6,8 (32-61)	52,5±7,5 (41-69)	0,10
Aflibercept grubu (n=25)	MKK (mikron)	546±31 (487-603)	541±29 (481-599)	0,004*	548±31 (484-600)	542±27 (485-595)	0,01*
	EHS (n)	2514±348 (1913-3368)	2502±311 (1905-3205)	0,77	2514±365 (1823-3223)	2422±402 (1746-3079)	0,11
	CV	35,6±4,8 (27,8-44,9)	36,8±5,6 (25-44,5)	0,33	35,4±5,9 (24,0-44,6)	35,9±5,5 (27,0-48,7)	0,65
	HKZ (%)	53,1±11,0 (35-73)	52,4±8,5 (39-72)	0,77	53,9±8,0 (41-69)	55,6±9,9 (40-80)	0,21

MKK: Merkezi kornea kalınlığı; **EHS:** Endotel hücre sayısı; **CV:** Hücre alanı değişim katsayısı; **HKZ:** Altıgen şekilli hücre yüzdesi.

* İstatistiksel olarak anlamlı.

TABLO 3: İntravitreal enjeksiyon öncesi ve sonrası elde edilen ön kamara verileri ve verilerin karşılaştırılması.

		Tedavi edilen göz			Kontrol göz		
		Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p değeri	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	p
Ranibizumab grubu (n=26)	ÖKD (mm)	2,53±0,38 (1,82-3,08)	2,49±0,32 (1,99-3,12)	0,27	2,58±0,38 (1,85-3,14)	2,51±0,33 (1,97-3,12)	0,10
	ÖKH (mm ³)	113±30 (65-170)	112±27 (67-167)	0,55	117±28 (70-161)	114±26 (64-162)	0,26
	İKA (°)	35,5±6,7 (22-48)	35,2±6,1 (24-46)	0,72	36,3±6,3 (24-47)	36,3±5,8 (28-49)	0,93
	HÖKÇ (mm)	11,6±1,3 (10,1-12,3)	11,3±0,5 (10,4-12,2)	0,17	11,4±0,5 (10,2-12,5)	11,3±0,5 (10,3-12,5)	0,57
Aflibercept grubu (n=25)	ÖKD (mm)	2,51±0,41 (1,79-3,32)	2,47±0,47 (1,35-3,19)	0,31	2,48±0,37 (1,74-3,21)	(1,27-3,21) 2,47±0,44	0,78
	ÖKH (mm ³)	116±30 (55-178)	119±29 (64-171)	0,41	112±30 (52-176)	117±28 (54-179)	0,20
	İKA (°)	36,4±7,4 (26-52)	36,4±7,2 (27-53)	0,96	36,9±7,4 (27-52)	37,9±6,6 (27-51)	0,21
	HÖKÇ (mm)	11,5±0,5 (10,1-12,2)	11,6±0,4 (10,8-12,3)	0,62	11,5±0,4 (10,1-12,4)	11,6±0,4 (10,3-12,5)	0,14

ÖKD: Ön kamara derinliği; **ÖKH:** Ön kamara hacmi; **İKA:** İridokorneal açı; **HÖKÇ:** Horizontal ön kamara çapı.

ve HKZ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür. Benzer şekilde ranibizumabın da kornea endotel sayısı, CV ve HKZ parametreleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Lass ve ark., yaşa

bağlı makula dejenerasyonu bulunan 154 gözün dâhil edildiği 52 haftalık takiplerinde, tekrarlı intravitreal aflibercept enjeksiyonunun kornea endoteline toksik etkisinin olmadığını göstermişlerdir.¹⁰ Benzer şekilde, intravitreal ranibizumab enjeksiyo-

nunun da kornea endoteli üzerine toksik etkisi bildirilmemiştir.^{11,12} Ari ve ark. tarafından, daha yüksek ön kamara konsantrasyonlarının oluştuğu ön kamaraya uygulanan anti-VEBF enjeksiyonlarında dahi tavşan kornea endotelinde toksik etkinin olmadığı bildirilmiştir.⁹ VEBF'nin ve reseptörlerinin kornea gibi avasküler bir yapının fizyolojisinde nasıl bir rol oynadığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Ambati ve ark., korneada bulunan VEBF'nin neredeyse tamamının sFlt-1 isimli bir protein tarafından inaktive edildiğini ve sadece korneal yaralanma ya da inflamasyon durumunda VEBF'nin aktif forma dönebildiğini bildirmişlerdir.⁴ Bu açıdan değerlendirildiğinde, kornea fizyolojisinin anti-VEBF ajanlar tarafından değişmemesinin nedeni, normal fizyolojik koşullarda korneada bulunan VEBF'nin zaten inaktif formda bulunması olabilmektedir. Korneal vaskülarizasyonun olduğu durumlarda da anti-VEBF ajanlarının etkin şekilde vaskülarizasyonu geriletmesi de önerimizi desteklemektedir.^{13,14}

Çalışmamız gözlemsel bir çalışma olduğundan, hastaların 3 aylık takipleri boyunca kan şekeriindeki değişime bağlı olarak, incelenen verilerde değişiklik olması mümkündür. Her iki çalışma grubuna dâhil edilen hastaların enjeksiyon öncesi ortalama HbA1c değerleri benzerdir ve 3 aylık takip sonucunda tüm hastaların ortalama HbA1c değerleri anlamlı olarak azalmıştır. Çalışmamızda, hem aflibercept hem de ranibizumab grubunda enjeksiyon sonrası MKK, enjeksiyon öncesi ortalama MKK'den anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Aynı zaman aralığında, her iki çalışma grubunun kontrol gözlerinde de MKK anlamlı olarak azalmıştır. Bu sonuçlar, tedavi edilen gözlerdeki MKK'nin azalmasının uygulanan anti-VEBF tedavisiyle ilişkili olmadığını göstermektedir. Hem tedavi edilen gözlerde hem de kontrol gözlerdeki benzer MKK azalması, kontrol altına alınan kan şekeri düzeyine ve azalan HbA1c seviyesine bağlanmaktadır. Nitekim, literatürde bildirilen çalışmalarda, intravitreal anti-VEBF tedavilerinin MKK'yi değiştirmediği, düzensiz kan şekerinin ve yüksek HbA1c düzeyinin yüksek MKK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{11,12,15,16}

Her iki çalışma grubunda, tedavi edilen gözler ve kontrol gözler arasında enjeksiyon öncesi ve son-

rası dönemde ÖKD, ÖKH, İKA ve HÖKÇ parametreleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde bu konu ile ilgili benzer sonuçlar bildiren yayınlar mevcuttur. Wen ve ark., intravitreal anti-VEBF enjeksiyonun hemen sonrasında yaptıkları ölçümlerde, temporal İKA'nın anlamlı olarak daraldığını bildirmişlerdir.¹⁷ Alkin ve ark., intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrası ön segment parametrelerin kısa sürede başlangıç düzeyine geri döndüğünü belirtmişlerdir.¹⁸ Çalışmamızdaki ölçümler arasında 3 aylık bir süre olması nedeni ile intravitreal enjeksiyon sonrası geçici ve kısa süreli olarak gözlenen ön kamara yapısındaki değişiklikler çalışmamızda gözlenmemiştir. Çalışmamızın sonuçları, ardışık intravitreal enjeksiyonların 3 ay sonunda ön kamarada herhangi bir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir.

SONUÇ

Çalışmamız, intravitreal aflibercept ve ranibizumab enjeksiyonunun kornea endoteline toksik etkisinin olmadığını ve ön kamara yapısında herhangi bir değişikliğe sebep olmadığını göstermiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Veysel Cankurtaran; **Tasarım:** Serdar Özateş, Veysel Cankurtaran; **Denetleme/Danışmanlık:** Veysel Cankurtaran; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Veysel Cankurtaran, Serdar Özateş; **Analiz ve/veya Yorum:** Serdar Özateş; **Kaynak Taraması:** Veysel Cankurtaran, Serdar Özateş; **Makalenin Yazımı:** Serdar Özateş, Veysel Cankurtaran; **Eleştirel İnceleme:** Veysel Cankurtaran, Serdar Özateş; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Veysel Cankurtaran; **Malzemeler:** Veysel Cankurtaran.

KAYNAKLAR

- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992;359(6398):843-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Eichler W, Yafai Y, Wiedemann P, Fengler D. Antineovascular agents in the treatment of eye diseases. *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2645-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):787-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ambati BK, Nozaki M, Singh N, Takeda A, Jani PD, Suthar T, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*. 2006;443(7114):993-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Gan L, Fagerholm P, Palmblad J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in the regulation of corneal neovascularization and wound healing. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(5):557-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806. [[Crossref](#)]
- Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(9):2514-22.
- Carneiro Â, Falcão M, Pirraco A, Milheiro-Oliveira P, Falcão-Reis F, Soares R. Comparative effects of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib at intravitreal dose range on endothelial cells. *Exp Eye Res*. 2009;88(3):522-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ari S, Nergiz Y, Aksit I, Sahin A, Cingu K, Caca I. Evaluation of intracameral injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium by scanning electron microscopy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(2):100-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lass JH, Benetz BA, Menegay HJ, Tsiipis CP, Cook JC, Boyer DS, et al. Effects of repeated intravitreal aflibercept injection on the corneal endothelium in patients with age-related macular degeneration: outcomes from the REVIEW Study. *Cornea*. 2018;37(5):596-601. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Pérez-Rico C, Benítez-Herreros J, Castro-Rebollo M, Gómez-Sangil Y, Germain F, Montes-Mollón MÁ, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on corneal endothelium in age-related macular degeneration. *Cornea*. 2010;29(8):849-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Guzel H, Bakbak B, Koylu MT, Gonul S, Ozturk B, Gedik S. The effect and safety of intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on the corneal endothelium in the treatment of diabetic macular edema. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(1):5-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):415-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Stevenson W, Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferreri G, Dana R. Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin). *Ocul Surf*. 2012;10(2):67-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Su DH, Wong TY, Wong WL, Saw SM, Tan DT, Shen SY, et al. Diabetes, hyperglycemia, and central corneal thickness: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(6):964-8.e1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(1):3-17.
- Wen JC, Cousins SW, Schuman SG, Allingham RR. Dynamic changes of the anterior chamber angle produced by intravitreal anti-vascular growth factor injections. *Retina*. 2016;36(10):1874-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Alkin Z, Perente I, Altan C, Konstantinidis A, Ozkaya A, Yuksel K, et al. Changes in anterior segment morphology after intravitreal injection of bevacizumab and bevacizumab-triamcinolone acetate combination. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):504-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]